

УДК 616.248-053.2-08

*Л.В. Колюбакіна, В.С. Хільчевська***ФЕНОТИПОВА НЕОДНОРІДНІСТЬ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ФІЗИЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ У ДІТЕЙ ЗА ДАНИМИ КЛАСТЕРНОГО АНАЛІЗУ**

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

Резюме. Проведено кластерний аналіз комплексного клінічно-анамнестичного та параклінічного обстеження школярів із фенотипом бронхіальної астми фізичного навантаження залежно від характеру ацетилювання. Виявлена неоднорідність даної когорти пацієнтів, що потребує диференційованого підходу до призначення лікувальних заходів.

Ключові слова: діти, бронхіальна астма фізичного навантаження, характер ацетилювання, кластерний аналіз.

Вступ. Бронхіальна астма (БА) серед дитячого населення набула медико-соціальної значимості у зв'язку зі зростанням розповсюдженості, збільшенням частоти захворювання, більш тяжким його перебігом та, головне, ранньою інвалідизацією. Відомо, що БА посідає четверте рангове місце в структурі інвалідності дітей у віці 10-14 років [6], що зумовлено неконтрольованим перебігом, значною тяжкістю захворювання або низькою ефективністю стандартних схем протизапальної терапії у 30,0 % хворих дітей. Ретельно вивчені в сучасних дослідженнях фізіологічні, морфологічні та молекулярно-генетичні механізми, задіяні у патогенезі БА, визначають клінічні фенотипи її перебігу, що дає можливість клініцистам використовувати індивідуалізований підхід до терапії [1, 8, 9].

Оскільки одним із генетичних маркерів метаболічних процесів в організмі є швидкість ацетилювання, у наукових дослідженнях доведено доцільність диференційованої оцінки клінічно-анамнестичних даних, результатів діагностичних прийомів та особливостей лікувального процесу в нападному періоді БА залежно від характеру ацетилювання [7]. Незважаючи на чисельні дослідження, присвячені можливості оцінки ризику розвитку БА на основі визначення типу ацетилювання хворих, одержані результати вражають своєю суперечливістю та низькою інформативністю [10].

Застосування сучасних імунологічних та інструментальних методів дослідження виявило, що фізичне навантаження є одним із найважливіших неімунологічних та нефармакологічних стимулів, який провокує розвиток гострого спазму дихальних шляхів, що знайшло своє відображення в існуючій нормативній базі [5]. Бронхіальна астма фізичного навантаження (БАФН) не є однорідним фенотипом захворювання, механізм його формування наразі залишається неуточненим. Зростання наукового інтересу до проблеми астми фізичного навантаження пов'язане зі створенням зручної моделі для вивчення зворотного бронхоспазму та рефрактерності хворих до фізичного навантаження, особливо у дітей із доведеним психоемоційним стресовим фактором в умовах обмеження рухової активності [5].

Застосування кластерного аналізу для розгладування клінічних субфенотипів БА виявляється

найбільш об'єктивним і дозволяє уникнути багатьох системних та/або суб'єктивних помилок [2, 12, 15] та є перспективним в аспекті його використання для оптимізації індивідуалізованого лікування.

Мета дослідження. Проаналізувати клінічно-параклінічні особливості БАФН у дітей шкільного віку залежно від їх ацетиляторного статусу шляхом проведення кластерного аналізу для визначення тактики індивідуалізованого лікування.

Матеріал і методи. Із дотриманням принципів біоетики на базі пульмонологічного відділення Обласної дитячої клінічної лікарні (м. Чернівці) обстежено 23 дитини, хворих на БАФН. За захворювання діагностували за наявності у хворого при проведенні спірометричної проби із дозованим фізичним навантаженням індексу бронхоспазму, що перевищував 15 % [3]. Діагноз та тяжкість перебігу верифікували на підставі чинних національних [4] та міжнародних [11, 13] регламентуючих документів. Середній вік обстежених дітей становив $(12,2 \pm 0,6)$ років, переважали хлопчики (65,2 %) та мешканці сільської місцевості (56,5 %).

Фенотипові особливості вивчалися дискретно у групах дітей, які сформовані залежно від ацетиляторного статусу [7] з використанням кластерного аналізу. Формувальними ознаками кластерного аналізу в групах пацієнтів з фенотипом БАФН вважалися компоненти комплексного обстеження, а саме: клінічно-анамнестичні характеристики (актуальний індекс маси тіла, тяжкість першого дня загострення, генеалогічний індекс за atopічними захворюваннями), показники ефективності базисного лікування за АСТ-тестом, маркери запального процесу в бронхах (вміст метаболітів монооксиду нітрогену та загального білка в конденсаті видихуваного повітря, відносний вміст еозинофільних та нейтрофільних гранулоцитів в індукованому мокротинні), показники atopічної реактивності (вміст загального IgE та IL-4 у крові та результати шкірних алерготестів із небактеріальними алергенами) і неспецифічної гіперреактивності бронхів (за значеннями показника лабільності бронхів, провокаційної концентрації і дози гістаміну та дозозалежної кривої).

Серед хворих на БАФН до I клінічної групи увійшли 10 дітей із швидкими ацетиляторними

механізмами, середній вік пацієнтів становив $(11,6 \pm 0,9)$ років, переважали хлопчики (80,0 %), мешканці міст склали половину пацієнтів (50,5 %). До II клінічної групи увійшли 13 пацієнтів із БАФН та повільним ацетиляторним статусом, середній вік школярів становив $(12,6 \pm 0,8)$ років, також переважали хлопчики (53,8 %), мешканці сільської місцевості становили 61,5 %.

Проведено кластерний аналіз результатів обстеження когорти пацієнтів із БАФН. Використано імовірнісний підхід за методом К-середніх (K-means), за якого передбачалось, що кожен аналізований об'єкт відносився до одного з k класів [14].

Результати досліджень та їх обговорення.

На підставі результатів кластерного аналізу клінічно-параклінічних показників обстеження дітей, хворих на БАФН за швидкого ацетиляторного статусу, встановлено ряд особливостей, з урахуванням яких вдалося виділити три кластерні підгрупи (табл. 1).

На підставі кластерного аналізу встановлено, що до I підгрупи належать хворі на БАФН діти зі схильністю до надлишкової маси тіла, котрим притаманний недостатній контроль перебігу захворювання, ймовірно, за рахунок виразного запалення дихальних шляхів еозинофільного характеру.

II кластерну підгрупу сформували пацієнти зі швидкими ацетиляторними механізмами та схильністю до atopічної реактивності, перебіг захворювання у яких відрізняється тяжкими заго-

стреннями та недостатнім контролем на фоні базисної терапії. Це, певно, зумовлено виразною лабільністю бронхів як у відповідь на дозоване фізичне навантаження, так і на інгаляцію короткодійного селективного адреноміметика.

До III кластерної підгрупи увійшли «швидкі ацетилятори» із БАФН, тяжкість загострень та недостатній контроль у яких пояснюється тяжкою гіперчутливістю бронхів до гістаміну та їх виразною гіперреактивністю.

При дискретному аналізі II клінічної групи дітей вдалося встановити її фенотипову неоднорідність та виділити три кластерні підгрупи (табл. 2).

На підставі отриманих даних встановлено, що I кластерну підгрупу сформували хворі на БАФН із повільним ацетиляторним статусом, схильністю до надлишку маси тіла та IgE-залежних реакцій в організмі, при обстеженні яких відзначалася значна лабільність бронхів.

До II кластерної підгрупи увійшли пацієнти із БАФН із повільними ацетиляторними механізмами, котрим притаманні тяжкі загострення та недостатній контроль захворювання за рахунок тяжкої гіперчутливості дихальних шляхів до гістаміну та їх виразної лабільності.

Натомість, представники III кластерної підгрупи, схильні до тяжких загострень та недостатнього контролю, в основному, за рахунок запальної компоненти. Водночас відносно менші показники неспецифічної реактивності бронхів у цих

Таблиця 1

Кластерні підгрупи дітей із бронхіальною астмою фізичного навантаження та швидким ацетиляторним статусом ($M \pm m$)

Клінічно-параклінічні характеристики	Кластер 1	Кластер 2	Кластер 3	P
Індекс маси тіла ($\text{кг}/\text{м}^2$)	$21,4 \pm 2,7$	$18,6 \pm 3,5$	$17,4 \pm 2,0$	НВ
Генетичний індекс за atopічними захворюваннями, ум.од.	$0,18 \pm 0,16$	$0,13 \pm 0,06$	$0,20 \pm 0,02$	НВ
АСТ-тест перед початком базисної терапії, бали	$14,9 \pm 0,6$	$15,4 \pm 3,5$	$15,9 \pm 0,9$	НВ
Тяжкість 1-го дня нападу, бали	$9,7 \pm 7,5$	$18,6 \pm 3,5$	$17,2 \pm 5,0$	НВ
Еозинофіли в індукованому мокротинні, %	$12,7 \pm 8,8$	$4,3 \pm 3,2$	$5,3 \pm 3,0$	НВ
Нейтрофіли в індукованому мокротинні, %	$53,7 \pm 26,9$	$53,4 \pm 7,5$	$42,4 \pm 23,5$	НВ
Вміст метаболітів монооксиду нітрогену у конденсаті видихуваного повітря, мкмоль/л	$51,8 \pm 3,9$	$44,8 \pm 6,8$	$48,8 \pm 1,1$	НВ
Вміст загального білка в конденсаті видихуваного повітря, мкмоль/л	$3,4 \pm 0,1$	$3,4 \pm 0,1$	$3,4 \pm 0,1$	НВ
Індекс бронхоспазму, %	$24,9 \pm 13,6$	$24,4 \pm 6,4$	$23,4 \pm 10,9$	НВ
Індекс бронходилатації, %	$5,6 \pm 7,0$	$27,2 \pm 22,1$	$17,8 \pm 12,9$	НВ
Показник лабільності бронхів, %	$30,6 \pm 12,7$	$51,7 \pm 18,6$	$29,2 \pm 21,1$	НВ
Порогова концентрація гістаміну, мг/мл	$1,00 \pm 0,9$	$0,44 \pm 0,26$	$0,36 \pm 0,31$	НВ
Порогова доза гістаміну, мг	$0,21 \pm 0,20$	$0,08 \pm 0,06$	$0,07 \pm 0,06$	НВ
Дозозалежна крива, ум.од.	$2,13 \pm 0,90$	$1,59 \pm 0,53$	$1,90 \pm 0,1$	НВ
Вміст загального IgE у крові, МОд/мл	$802,2 \pm 144,9$	$1364,1 \pm 73,4$	$151,3 \pm 49,0$	НВ
Вміст інтерлейкіну-4 у крові, пг/мл	$19,1 \pm 11,6$	$12,8 \pm 4,7$	$12,7 \pm 4,5$	НВ

Примітка. НВ – немає відмінностей

Таблиця 2

Кластерні підгрупи дітей із бронхіальною астмою фізичного навантаження та повільним ацетиляторним статусом ($M \pm m$)

Клінічно-параклінічні характеристики	Кластер 1	Кластер 2	Кластер 3	P
Індекс маси тіла ($\text{кг}/\text{м}^2$)	$23,5 \pm 5,4$	$18,7 \pm 2,6$	$22,0 \pm 1,5$	НВ
Генетичний індекс за atopічними захворюваннями, ум.од.	$0,16 \pm 0,07$	$0,17 \pm 0,08$	$0,19 \pm 0,05$	НВ
АСТ-тест перед початком базисної терапії, бали	$15,6 \pm 2,9$	$14,6 \pm 1,3$	$13,4 \pm 2,1$	НВ
Тяжкість 1-го дня нападу, бали	$12,2 \pm 4,5$	$16,0 \pm 4,9$	$18,1 \pm 2,4$	НВ
Еозинофіли в індукованому мокротинні, %	$9,0 \pm 7,5$	$9,2 \pm 1,5$	$5,5 \pm 4,8$	НВ
Нейтрофіли в індукованому мокротинні, %	$51,1 \pm 12,9$	$54,8 \pm 6,8$	$41,0 \pm 16,4$	НВ
Вміст метаболітів монооксиду нітрогену у конденсаті видихуваного повітря, мкмоль/л	$43,9 \pm 17,8$	$42,3 \pm 1,6$	$43,1 \pm 0,2$	НВ
Вміст загального білка в конденсаті видихуваного повітря, мкмоль/л	$3,5 \pm 0,4$	$3,6 \pm 0,2$	$4,3 \pm 0,8$	НВ
Індекс бронхоспазму, %	$34,3 \pm 13,2$	$26,2 \pm 12,6$	$18,0 \pm 2,8$	НВ
Індекс бронходилатації, %	$30,6 \pm 19,2$	$22,3 \pm 12,2$	$4,3 \pm 5,7$	НВ
Показник лабільності бронхів, %	$65,0 \pm 9,7$	$48,6 \pm 22,4$	$22,3 \pm 8,5$	НВ
Порогова концентрація гістаміну, мг/мл	$0,58 \pm 0,07$	$0,16 \pm 0,02$	$0,42 \pm 0,32$	НВ
Порогова доза гістаміну, мг	$0,12 \pm 0,03$	$0,03 \pm 0,01$	$0,09 \pm 0,06$	НВ
Дозозалежна крива, ум.од.	$2,1 \pm 0,3$	$2,1 \pm 0,5$	$2,2 \pm 0,1$	НВ
Вміст загального Ig Еу крові, МОд/мл	$1166,4 \pm 159,3$	$715,6 \pm 148,1$	$120,1 \pm 89,6$	НВ
Вміст інтерлейкіну-4 у крові, пг/мл	$9,3 \pm 7,1$	$9,0 \pm 2,5$	$12,5 \pm 4,4$	НВ

Примітка. НВ – немає відмінностей

дітей можуть бути пояснені сформованою ригідністю стінки бронхів.

Таким чином, на підставі проведеного кластерного аналізу клінічно-параклінічних показників з урахуванням характеру ацетилювання серед дітей шкільного віку з БАФН вдалося виявити підгрупи дітей із різною контрольованістю симптомів захворювання та тяжкістю нападів, що дозволяє індивідуалізувати як базисну протизапальну терапію, так і полегшувальне дезобструктивне лікування нападу.

Висновки

1. Результати кластерного аналізу результатів комплексного клінічно-анамнестичного та параклінічного обстеження школярів із фенотипом астми фізичного навантаження продемонстрували їх неоднорідність, пов'язану з характером ацетиляторних процесів, що необхідно враховувати при складанні плану базисного протизапального лікування та під час лікування нападів захворювання.

2. У пацієнтів зі швидким типом ацетилювання з надлишковою масою тіла з еозинофілним характером запалення в бронхах, спостерігається недостатня ефективність базисної терапії, що обґрунтовує її проведення відповідно до рекомендацій «сходінка вгору» за рахунок підвищення дози інгаляційного глюкокортикостероїду. У «швидких ацетиляторів» зі схильністю до atopічної реактивності та тяжких загострень у лікуванні нападу слід вдаватися до ліберального призначення системних глюкокортикостероїдів.

«Швидким ацетиляторам», тяжкість загострень та недостатній контроль у яких пояснюється тяжкою гіперчутливістю бронхів до гістаміну та їх виразною гіперреактивністю, у базисній терапії доцільно застосування принципу «деескалації».

3. Хворим на бронхіальну астму фізичного навантаження із повільним ацетиляторним статусом, схильністю до надлишку маси тіла, ІgЕ-залежних реакцій та тяжких загострень із недостатнім контролем захворювання, ймовірно за рахунок нейтрофільного характеру запалення в бронхах, поряд із призначенням інгаляційних глюкокортикостероїдів доцільно призначення курсу пролонгованих теофілінів.

Перспективи подальших досліджень полягають у продовженні вивчення фенотипової неоднорідності бронхіальної астми у дітей та визначенні тактики контрольованого лікування.

Література

- Астафьева, Н.Г. Клинические фенотипы бронхиальной астмы у подростков: трудности диагностики и терапии / Н.Г. Астафьева, И.В. Гамова, Е.Н. Удовиченко // *Леч. врач.* – 2015. – № 4. – С. 20-23.
- Боговин Л.В. Опыт использования кластерного анализа для подготовки первичных данных психологического обследования у больных бронхиальной астмой / Л.В. Боговин, П.А. Матыцын, А.П. Матыцын // *Информатика и система управления.* – 2014. – № 2 (40). – С. 30-44.
- Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2011 г.) / Под ред. А.С. Белевского. – М.: Российское респираторное общество, 2012. – 108 с.

4. Наказ МОЗ України від 08.10.2013 № 868 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі».
5. Новик Г.А. Бронхиальная астма физического напряжения и методы её лечения / Методические рекомендации под ред. проф. И.М. Воронцова. – СПб.: ГПМА, 2005. – 20 с.
6. Охотникова Е.Н. Бронхиальная астма и аллергический ринит у детей до 6 лет: особенности терапии коморбидной патологии / Е.Н. Охотникова, Е.В. Шарикадзе // Соврем. педиатрия. – 2015. – № 8 (22). – С. 111-116.
7. Прунчак С.І. Клініко-імунологічна характеристика бронхіальної астми в дітей з різними типами ацетилювання: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.10 «Педіатрія» / С.І. Прунчак. – Львів, 2007. – 20 с.
8. Уманец Т.Р. Фенотипы бронхиальной астмы: возможности дифференцированной терапии / Т.Р. Уманец // Клін. імунол. Алергологія. Інфектологія. – 2014. – № 5 (24). – С. 47-50.
9. Чикина С.Ю. Новый взгляд на фенотипы бронхиальной астмы (обзор литературы) / С. Ю. Чикина // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2012. – № 2. – С. 2-6.
10. Яковлева О.А. Генотипический и фенотипический полиморфизм N-ацетилтрансфераз в роли предикторов бронхолегочных заболеваний / О.А. Яковлева, А.И. Косован, О.В. Дьякова // Пульмонология. – 2003. – №4. – С. 115-121.
11. AkdisC.A., AgacheI. Global Atlas of Asthma. Published by the EAACI, 2013. – P. 7-13.
12. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes / P. Hal-dar, I. Pavord, D. Shaw [et al.] // Am J RespirCrit Care Med. – 2008. – № 178. – P. 218-224.
13. GINA-2014 (www.ginasthma.org.).
14. Medical Epidemiology / [R.S. Greenberg, S.R. Daniels, W.D. Flanders et al.]. – [4th Edition]. – Norwalk, CT: Appleton & Lange, 2004. – 196p.
15. The diversity of young adult wheeze: a cluster analysis in a longitudinal birth cohort / R.J. Kurukulaaratchy, H. Zhang, A. Raza [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 2014. – Vol. 44, № 5. – P. 724-735.

ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ НЕОДНОРОДНОСТЬ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ У ДЕТЕЙ ПО ДАННЫМ КЛАСТЕРНОГО АНАЛИЗА

Л.В. Колюбакина, В.С. Хильчевская

Резюме. Проведен кластерный анализ комплексного клинико-anamnestического и параклинического обследования школьников с фенотипом бронхиальной астмы физической нагрузки в зависимости от характера ацетилирования. Выявлена неоднородность данной когорты пациентов, что требует дифференцированного подхода при проведении лечебных мероприятий.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма физической нагрузки, характер ацетилирования, кластерный анализ.

PHENOTYPIC POLYMORPHISM OF EXERCISE-INDUCED ASTHMA IN CHILDREN ACCORDING TO RESULTS OF CLUSTER ANALYSIS

L.V. Kolyubakina, V.S. Khilchevs'ka

Abstract. There has been performed a cluster analysis of the complex clinical, anamnestic and paraclinic examination of schoolchildren with an exercise-induced asthma depending on the type of acetylation. Heterogeneity of this cohort of patients has been revealed, that requires a differentiated approach to treatment management.

Key words: children, exercise-induced asthma, the nature of acetylation, cluster analysis.

Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University» (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Т.В. Сорокман

Buk. Med. Herald. – 2016. – Vol. 20, № 4 (80). – P. 90-93

Надійшла до редакції 07.06.2016 року